Rev. Méd. Paraná, Curitiba.
2021; 79(Supl. 1):41-43. DOI: 10.55684/79.2.1650 (disponível em 06/2022)

Artigo Original

AUTOIMUNIDADE EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE: ASSOCIAÇÃO CLINICOLABORATORIAL

AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS: CLINICAL-LABORATORY ASSOCIATION

Carlos Gomes **BEZERRA-SOBRINHO**[2], Laura Silva Vilas **BOAS**[2], Paulo Roberto Ferreira **ROSSI**[2],Zila Ferreira Dias Goncalves **DOS SANTOS**[2], Guilherme Andrade **COELHO**[2],Thelma Larocca **SKARE**[1], Renato Mitsunori **NISIHARA**[1]

REV. MÉD. PARANÁ/1650

Bezerra-Sobrinho CG, Boas LSV, Rossi PRF, dos Santos ZFDG, Coelho GA, Skare TL, Nisihara RM. Autoimunidade em pacientes com endometriose: associação clínico-laboratorial. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(Supl. 1):41-43.

RESUMO - A endometriose é condição ginecológica crônica, caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina. Apesar da causa ser complexa e pouco elucidada, estudos sugerem fortes associações entre endometriose e anormalidades no sistema imunológico. Assim é importante determinar a prevalência de fator anti nuclear (FAN) e anti-DNA em pacientes diagnosticadas com endometriose e suas associações. Foi realizado estudo transversal analítico para elucidar o tema. A amostra foi composta por 94 pacientes com diagnóstico de endometriose confirmado por videolaparoscopia e biópsia com estudo anatomopatológico. Como grupo controle foram utilizados 91 pacientes pareados em idade e gênero. Em conclusão, pacientes com endometriose apresentam maior prevalência de FAN em relação ao grupo controle. A positividade do FAN não tem associação com o estadiamento ASRM da endometriose e gravidade da doença. As pacientes com endometriose não apresentaram reatividade para o anticorpo anti-ds-DNA.

DESCRITORES - Anticorpos antinucleares. Endometriose, Anticorpos anti-DNA. Autoimunidade. Inflamação.

INTRODUÇÃO

A endometriose é condição ginecológica crônica, caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina. Sua prevalência em mulheres de idade reprodutiva é de 2-10% e chega a 35-50% entre mulheres com dor e/ou infertilidade. Apesar da causa da endometriose ser complexa e pouco elucidada, estudos sugerem fortes associações entre endometriose e anormalidades no sistema imunológico. Assim determinar a prevalência de fator anti nuclear (FAN) e anti-DNA em pacientes diagnosticadas com endometriose é importante para elucidar a relação entre eles, ou seja, avaliar associação entre a presença de FAN e/ou anti-DNA e fatores demográficos de pacientes com endometriose e avaliar a presença de FAN positivo com sintomas clínicos e gravidade da endometriose.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal analítico. A amostra foi composta por 94 pacientes com diagnóstico de endometriose confirmado por videolaparoscopia e biópsia com estudo anatomopatológico. Também foi utilizado um questionário com dados demográficos e clínicos aplicado para os pacientes no pré-operatório, que foram divididos de acordo com o estadiamento ASRM da endometriose. Como grupo controle foram utilizados 91 pacientes pareados em idade e sexo com a amostra. Os testes laboratoriais foram realizados no laboratório de Imunopatologia Molecular do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Pr, Brasil.

RESULTADOS

A aplicação do questionário demostrou os dados epidemiológicos e agrupamento dos graus da endometriose, com predominio dos casos leves (Tabela 1). Observou-se diferença significativa na positividade do FAN entre pacientes com endometriose e o grupo controle (p<0,001, Tabela 2). Das 94 pacientes avaliadas com endometriose 21,27% apresentaram FAN positivo em comparação a 5,49% do grupo controle, com predomínio do padrao pontilhado fino (Tabela 3). Tanto pacientes do grupo caso quanto do grupo controle foram reagentes negativas para o teste de anti-ds-DNA. A positividade do FAN não mostrou diferenca estatistica entre os graus de endometriose e os sintomas apresentados (Tabelas 4 e 5).

TABELA 1 - DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS

Características	Pacientes (n=94)	I+II (n=51)	III+IV (n=43)	I+II vs. III+IV
Idade média ± SD	37,21 ± 7,19	37,06 ± 7,84	37,40 ± 6,41	0,837
Assintomática n (%)	7 (7,44)	2 (3,92)	5 (11,63)	0,104
Sintomas n (%)				
Dismenorreia	60 (63,83)	40 (78,43)	20 (46,51)	0,002
Dor crônica	42 (44,68)	21 (41,18)	21 (48,84)	0,534
Infertilidade	36 (38,29)	19 (37,25)	17 (39,53)	0,834
Sangramento uterino anormal	34 (36,17)	23 (45,09)	11 (25,58)	0,056
Dispareunia	2 (2,13)	2 (3,92)	0	0,498
Sangramento de nódulo umbilical	1 (1,06)	0	1 (2,32)	0,457
Dor vesical	1 (1,06)	0	1 (2,32)	0,457
Tempo de sintoma mediana [intervalo interquartil]	4,50 [2 – 10]	5,00 [2 – 10]	3,00 [2 – 8]	0,089
Número de gestações mediana [intervalo interquartil]	1,00 [0 – 2]	1,00 [0-2]	1,00 [0 – 2]	0,920
Tempo de infertilidade (meses) mediana [intervalo interquartil]	36,00 [24 – 216]	36,00 [19 – 108]	30,00 [24 – 144]	0,889
Ciclo menstrual (dias) mediana [intervalo interquartil]	28,00 [21 – 30]	28,00 [20 -30]	28,00 [25 – 30]	0,094
Duração da menstruação (dias) mediana [intervalo interquartil]	5,00 [3,7 -7,0]	5,00 [4 – 7]	5,00 [3 – 7]	0,935
Uso de contraceptivos n (%)	33 (35,11)	19 (37,25)	14 (35,56)	0,669
Infecção sexualmente transmissível (HPV) n (%)	9 (9,57)	2 (3,92)	7 (16,28)	0,075

SD: desvio padrão

Trabalho realizado no [1]Ambulatório de Reumatologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil; [2]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba PR, Brasil.

ORCID
Laura Vilas Boas - 0000-0002-5906-6106
Renato - 0000-0002-1234-8093
Carlos - 0000-0001-8082-2618
Thelma 0000-0002-7699-354
Guilherme Andrade Coelho - 0000-0002-4853-1041

Endereço para correspondência: Carlos Gomes Bezerra Sobrinho
Endereço eletrônico: carlos-sobrinho@hotmail.com

TABELA 2- RESULTADO DO FAN EM RELAÇÃO AOS GRUPOS ESTUDADOS

Resultado do FAN	Pacientes com EM	Grupo Controle
FAN Positivo	20 (21,27%)	5 (5,49%)
Total	94	91

TABELA 3 – PADRÕES NUCLEARES DO FAN POSITIVO ENCONTRADO NAS PACIENTES COM ENDOMETRIOSE

Padrão FAN	Frequência	Porcentagem
Pontilhado fino denso	3	15%
Pontilhado fino	13	65%
Pontilhado Grosso	1	5%
Homogêneo	1	5%
Nucleolar	2	10%
Total	20	100%

TABELA 4 - SINTOMAS E EPIDEMIOLOGIA PACIENTES FAN POSITIVAS

	FAN positivo (n=20)	Grau I (n=5)	Grau II (n=4)	Grau III (n=7)	Grau IV (n=4)
Dor no período menstrual	9	4	1	3	1
Dor contínua	10	0	1	5	3
Infertilidade	7	0	1	4	1
Sangramento aumentado ou irregular	6	0	3	1	0
Assintomática	5	1	1	1	1
Idade média (anos)	39,2	39,9	37,2	39,8	39,8
Tempo de sintoma (anos) mediana	4	7	2	3,5	4
Número de gravidezes mediana	1	1	1	1	0
Número de pacientes inférteis	8	1	1	4	2

TABELA 5 - SINTOMAS E EPIDEMIOLOGIA PACIENTES FAN POSITIVAS

Tempo de infertilidade mediana (meses)	30	36	120	24	75
Anticoncepcional	8	3	1	1	3
Infecção Sexualmente Transmitida (HPV)	1	0	0	1	0

DISCUSSÃO

O presente estudo trata-se de uma investigação que proporcionou experiência com análises laboratoriais, e apesar de ser assunto muito importante para a saúde da mulher é tema pouco frequente na literatura. Observou-se aumento significativo na positividade do FAN em pacientes com endometriose quando comparadas ao grupo controle. O achado de FAN positivo muitas vezes mostra-se como incógnita na prática médica, pois seu resultado nem sempre se relaciona com a história clínica do paciente.

A associação entre endometriose e LES ainda é incerta, mas abre-se a hipótese de que o FAN positivo em mulheres com EM pode ser prognóstico de desenvolvimento de LES. Segundo estudo de Harris et al (2015)[3], que acompanhou pacientes com diagnóstico de endometriose por 22 anos, o diagnóstico de LES foi realizado em 103 e ocorreu de 0,6 a 16,6 anos após o diagnóstico de endometriose, com tempo médio de 6,2 anos, dados que sugerem uma associação entre endometriose e risco de LES[16].

Em relação ao anticorpo anti-DNA, nenhuma paciente com EM ou do grupo controle foi positiva para tal teste. Tal resultado ratifica a sua alta especificidade para LES[4].

Dentre as pacientes com endometriose 21,27% tiveram FAN positivo em contraposição a 5,49% do controle (p<0,001). Esse achado é compatível com o estudo realizado por Taylor et al (1991)[1], que avaliaram amostras sorológicas de 71 pacientes com endometriose, confirmada por laparoscopia. Foi constatado a presença de FAN positivo em 27,8% das pacientes com EM, em comparação a 4,6% do grupo controle (p<0,001). Neste estudo não apenas o FAN mostrou-se alterado, bem como anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) e anti-cardiolipina. No entanto, este estudo foi limitado uma vez que os autores não excluíram pacientes com diagnóstico de doenças autoimunes.

Como mostrado na Tabela 4, a média de idade entre as pacientes reagentes positivas para FAN foi de 39,2 anos, enquanto no grupo total foi de 37,21 anos. Dentre as pacientes com FAN positivo, a mediana do tempo de sintomas foi de 4 anos, destoando àquelas com grau I de endometriose, cuja mediana foi de 7 anos, o que corrobora com o diagnóstico tardio evidenciado na literatura. Além disso, pode-se abrir a hipótese de que sintomas mais brandos levam a um diagnóstico ainda mais tardio. Quarenta por cento das pacientes FAN positivo eram inférteis, sendo que àquelas com grau III apresentaram maior prevalência de infertilidade (57,14%). A taxa de infecção sexualmente transmitida entre as pacientes com FAN positivo foi de 5%, enquanto do grupo estudado foi de 9,57%.

No presente estudo observou-se que a presença do FAN positivo em pacientes com endometriose não teve associação com a classificação ASMR. Das pacientes classificadas como grau I, cinco foram reagentes positivas enquanto as do grau IV, apenas quatro, o que indica uma distribuição homogênea entre FAN positivo e gravidade da doença. Em estudo, realizado em 2006, 41,1% das pacientes com endometriose possuíam FAN positivo e ainda, concluiu-se que o FAN positivo não representou um fator agravante em pacientes com endometriose pélvica[2].

Devido às alterações no funcionamento do sistema autoimune em pacientes com EM, há uma forte associação entre a EM e diversas doenças de caráter autoimune. A maior incidência de LES em pacientes com endometriose foi evidenciada em pesquisas realizadas por outros autores[5,6,7]. Doenças gastrointestinais de caráter autoimune, como DII, UC, DC e doença celíaca, também são mais frequentes em pacientes com EM em comparação com grupos controles. A fibromialgia quando associada ao diagnóstico de EM, aumenta a incidência de outras doenças autoimunes[8]. Diferente do encontrado neste estudo, os anticorpos comuns as doenças gastrointestinais, não são encontrados na EM[14]. As doenças da tireoide também se encontram aumentadas em pacientes com EM[15]; tais resultados sugerem uma associação estreita entre a fisiopatologia da endometriose e doenças autoimunes.

É relevante ressaltar que a associação entre EM e LES permanecem obscuras devido ao número limitado de estudos de coorte significantes. Ao contrário dos estudos citados que sugerem esse risco, uma coorte dinamarquesa não apoiou a mesma associação. Este estudo analisou 9.191 pacientes com endometriose diagnosticada por laparoscopia ou laparotomia[9]. Não houve associação significativa entre endometriose e LES (razão de incidência padronizada =1,1; IC 95% 0,6–2,1). No entanto, aumento modesto no risco de LES foi mencionado no estudo.

O excesso de atividade do sistema imunológico poderia explicar a correlação entre endometriose e LES. Diversas evidências indicam que um sistema imune adaptativo hiperativo pode ter um papel significativo na patogênese da endometriose e do LES. No estudo de Pasoto et al.,[11] FAN foi detectado em 18% das pacientes com endometriose e 100% das pacientes com LES, não sendo detectado no grupo controle em um estudo prospectivo randomizado. A intensa ativação de células B e suprarregulação do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) foram observados em ambos os grupos com endometriose e LES[10]. Características de hipoatividade em células imunes inatas também foram observadas nos grupos com LES e endometriose. Já foi demonstrada diminuição da taxa de apoptose de neutrófilos em

pacientes com endometriose em comparação com mulheres sem a doença[12]. Embora ainda não esteja claro como a expressão anormal do sistema imunológico participa da patogênese da endometriose e LES, esta seria uma hipótese para a associação entre endometriose e LES.

O presente estudo é inovador uma vez que as pacientes com EM ou do grupo controle não possuíam doenças autoimunes diagnosticadas previamente[13]. Segundo recomendações da Liga Europeia contra o Reumatismo e o Colégio Americano de Reumatologia de 2019 para critérios de classificação do LES, apenas o achado de FAN positivo não é considerado critério para o diagnóstico do LES. Pode-se sugerir, portanto, que o FAN positivo nas pacientes com endometriose no presente estudo é devido a fisiopatologia da EM e não está associado a doenças autoimunes.

Este estudo apresenta algumas limitações relacionadas ao seu desenho transversal, dado que não foi possível estabelecer se as pacientes com EM virão a ter algum agravo em virtude do teste de FAN positivo.

CONCLUSÃO

Pacientes com endometriose apresentam maior prevalência de FAN. A positividade do FAN não tem associação com o estadiamento ASRM da endometriose e a gravidade da doença. As pacientes com endometriose não apresentaram reatividade para o anticorpo anti-ds-DNA.

Bezerra-Sobrinho CG, Boas LSV, Rossi PRF, dos Santos ZFDG, Coelho GA, Skare TL, Nisihara RM. Autoimmunity in patients with endometriosis: clinical-laboratory association. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(Supl. 1):41-43.

ABSTRACT - Endometriosis is a chronic gynecological condition, characterized by the presence of tissue similar to the endometrium outside the uterine cavity. Although the etiology is complex and poorly understood, studies suggest strong associations between endometriosis and abnormalities in the immune system. Thus, it is important to determine the prevalence of anti-nuclear factor (ANA) and anti-DNA in patients diagnosed with endometriosis and their associations. An analytical cross-sectional study was carried out to elucidate the topic. The sample consisted of 94 patients with a diagnosis of endometriosis confirmed by videolaparoscopy and biopsy with anatomopathological study. As a control group, 91 patients matched for age and gender were used. In conclusion, patients with endometriosis have a higher prevalence of ANA compared to the control group. ANA positivity is not associated with ASRM staging of endometriosis and disease severity. Patients with endometriosis did not show reactivity to anti-ds-DNA antibody.

HEADINGS - Antinuclear antibodies. Endometriosis. Anti-DNA antibodies. Autoimmunity. Inflammation.

REFERÊNCIAS

1. TAYLOR PV. et al. Autoreactivity in women with endometriosis. Br J Obstet Gynaecol. 1991 Jul;98(7):680-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb13455.x. PMID: 1883792
2. DIAS, J.A. *et al*. Antinuclear antibodies and endometriosis. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, v. 93, n. 3, p. 262-263, 19 maio 2006.
3. HARRIS, H. R. et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, v. 75, n. 7, p. 1279-1284, 3 ago. 2015.
4. NASHI, R.; A.; SHMERLING, R. H. **Antinuclear Antibody Testing for the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus**. Medical Clinics Of North America, v. 105, n. 2, p. 387-396, mar. 2021.
5. HARRIS, H R; SIMARD, J F; ARKEMA, E V. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a population-based case control study. **Lupus**, v. 25, n. 9, p. 1045-1049, 6 fev. 2016.
6. PORPORA, M. G. et al. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study. **Gynecological Endocrinology**, v. 36, n. 4, p. 356-359, 3 set. 2019.
7. LIN, Y. H. et al. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with endometriosis: a nationwide population-based cohort study. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, v. 302, n. 5, p. 1197-1203, 6 ago. 2020.
8. GREENBAUM, H. Evidence for an association between endometriosis, fibromyalgia, and autoimmune diseases. **American Journal Of Reproductive Immunology**, v. 81, n. 4, p. 13095, 18 fev. 2019.
9. NIELSEN, N. M. et al. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. **Human Reproduction**, v. 26, n. 6, p. 1555-1559, 6 abr. 2011.
10. LISNEVSKAIA, L.; MURPHY, G.; ISENBERG, D. Systemic lupus erythematosus. **The Lancet**, v. 384, n. 9957, p. 1878-1888, nov. 2014.
11. PASOTO, S. G. *et al*. Endometriosis and Systemic Lupus Erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. **American Journal Of Reproductive Immunology**, v. 53, n. 2, p. 85-93, fev. 2005.
12. AHN, S. H. et al. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. **Biomed Research International**, v. 2015, p. 1-12, 2015.
13. ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, v. 78, n. 9, p. 1151-1159, 5 ago. 2019.
14. EK, M. et al. Autoantibodies common in patients with gastrointestinal diseases are not found in patients with endometriosis: a cross-sectional study. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**,, v. 240, p. 370-374, set. 2019.
15. SHIGESI, N. et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 25, n. 4, p. 486-503, 13 jun. 2019.
16. FAN, Y. H. et al. Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 12 jan. 2021.
17. YUK, J. S. et al. Graves Disease Is Associated With Endometriosis. **Medicine**, v. 95, n. 10, p. 2975, mar. 2016.